

**ELEKTROPHYSIOLOGISCHE POLYGRAPHISCHE
UNTERSUCHUNGEN DES EFFEKTES VON
KALLIKREIN BEI PERSONEN
IM HÖHEREN LEBENSALTER**

Reinhold Schichtl

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551911_0022

AUS DER ABTEILUNG FÜR PSYCHIATRISCHE NEUROPHYSIOLOGIE
UND EEG-DIAGNOSTIK

(Leiter: Prof. Dr. J. Kugler)

DER PSYCHIATRISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

(Direktor: Prof. Dr. H. Hippus)

ELEKTROPHYSIOLOGISCHE POLYGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN

DES EFFEKTES VON KALLIKREIN

BEI PERSONEN IM HÖHEREN LEBENSALTER

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Reinhold SCHICHTL

aus Regensburg

München 1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter :	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter :	Prof. Dr. H. Hippius
Dekan :	Prof. Dr. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung :	19. Juni 1975

INHALTSVERZEICHNIS

I. PROBLEM

II. METHODE

1. Auswahl der Versuchspersonen
2. Versuchsbedingungen
3. Versuchsablauf
4. Auswertung
5. Statistik

III. MATERIAL

IV. BEOBACHTUNGEN

1. EEG
 - a) Allgemeine Beurteilung
 - b) Vigilanzanalyse
2. Polygraphische Betrachtung und Mittelwerte
 - a) RAB
 - b) LAB
 - c) Atemfrequenz
 - d) Herzschlagfrequenz und Blutdruck
 - e) Subjektives Befinden und neurologische Elementarbefunde

V. DISKUSSION

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATUR

I. Problem

Kallikrein, bei seiner Auffindung als "Kreislaufhormon" bezeichnet, ist ein Enzym. Die Sequenz im aktiven Zentrum ist bekannt:

Asparaginsäure - Serin - Glyzin

Das Testpräparat BAY d 7687 enthält als Wirksubstanz 40 KE aus Schweinepankreas. Das Organkallikrein besteht aus zwei Aminosäureketten, auf die Kohlehydratanteile verteilt sind. Das Molekulargewicht des Proteinteils des Kallikrein beträgt 24000 ± 860 .

(Def. v. KE: s. S. 10).

Eigentlicher Wirkstoff am Gefäß ist jedoch nicht Kallikrein selbst. Das physiologische Substrat der streng spezifischen Endopeptidase ist das Plasmaglobulin Kininogen, aus dem sie das pharmakologisch hoch aktive Dekapeptid Kallidin liberiert (E. Werle).

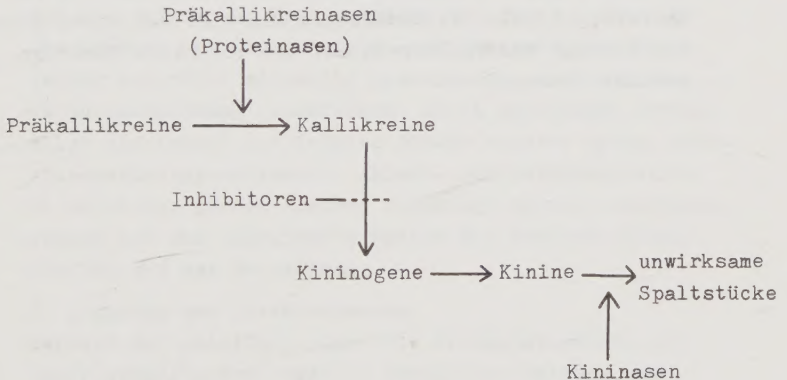


Abb. 1 : Reaktionsschema der Komponenten des Kallikrein- Kinin- Systems (13).

Die wichtigsten bekannten pharmakologischen Wirkungen sind:

1. Erweiterung der Kapillaren und Arteriolen
2. Permeabilitätssteigerung der Kapillaren
3. Blutdrucksenkung
4. Erregung der glatten Muskulatur (z.B. Bronchial- und Darmmuskulatur).

Der Wirkstoff Kallikrein hat als kreislaufwirksame Substanz seit vielen Jahren Eingang in die Therapie gefunden.

Verschiedene Voruntersuchungen haben günstige Effekte bestätigt. Es wurde dabei vereinzelt auch über eine Besserung der zerebralen Befunde bei älteren Patienten mit Kreislaufstörungen berichtet.

Es galt nunmehr zu prüfen, ob sich durch polygraphische Untersuchungen und elektroencephalographische Befunde der Einfluß von Kallikrein objektivieren läßt. Bei der Analyse möglicher Zusammenhänge war von besonderem Interesse, ob EEG - Veränderungen Hinweise auf einen direkten Einfluß des Kallikrein auf die zerebrale Funktion erkennen lassen.

II. Methode

Versuchspersonen:

Es wurden zunächst 10 Versuchspersonen im vorgerückten Lebensalter mit Zeichen beginnender zerebrovaskulärer Insuffizienz ermittelt. Die Auswahl der Probanden erfolgte streng nach klinischen Gesichtspunkten. Als zusätzliche Kriterien konnten anamnestiche Angaben der Patienten wie Vergeßlichkeit, gelegentliche Konzentrationsstörungen, vasomotorischer Kopfschmerz oder leichte geistige Ermüdbarkeit herangezogen werden. Alle Versuchspersonen standen jedoch ansonsten noch leistungsfähig im Berufsleben.

Versuchsbedingungen:

1. Versuchsraum

Die Untersuchungen erfolgten in einem geräuscharmen Raum, der nicht vollständig abgedunkelt wurde. Der Versuchsraum war trocken und gut temperiert. So war der Niederschlag einer dünnen Kondenswasserhaut auf die Geräte und die Gefahr von Kriechströmen möglichst gering. Die Abschirmung des Raumes gegen elektromagnetische Störfelder war nicht allseitig geschlossen, aber für die Versuchsanordnung ausreichend. Durch gemeinsame Erdung aller elektrisch betriebener Geräte konnten keine Induktionsschleifen auftreten. Ableit- und Netzkabel waren in möglichst großem Abstand ausgelegt worden. Störspannungen aus dem Energienetz hatten nur unwesentlichen Einfluß auf das Nutzsignal.

2. Lagerung der Versuchsperson

Während der Ableitung lagen die Versuchspersonen auf einer gepolsterten Liege in zwangloser Haltung, um

möglichst wenigen Störreizen ausgesetzt zu sein. Eine weiche Nackenrolle wurde dem Kopf des Probanden untergelegt, wodurch die occipitalen Elektroden leicht angebracht werden konnten und während des Versuches freilagen (Artefakte!). Kurze Zuleitkabel zum Ableitkopf für die Elektrodenanschlüsse sollten die Induktion von Störsignalen möglichst ausschließen.

3. Ableitungstechnik

Die Ableitung erfolgte durch das Registriergerät Mingo-
graf der Firma Siemens auf 16 Kanälen. Die ersten 12
Kanäle zeichnen das EEG, die weiteren das Pneumotacho-
gramm, das Okulogramm, eine EKG-Ableitung und ein Me-
chanogramm simultan auf. Der Papiervorschub betrug 15
mm/sec .

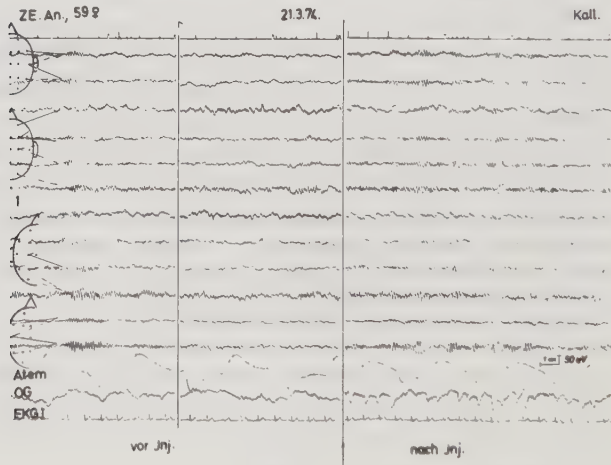


Abb. 2a : Normales EEG vor Kallikrein-Injektion (ZE. An., 59 a, f). Ca. 20 Minuten nach Kallikrein-Injektion (mittlerer Bildteil) flüchtige Stadien einer verringerten Vigilanz (A₂ bis B₀). im weiteren Anschluss wieder normaler Wachzustand (rechter Bildteil).

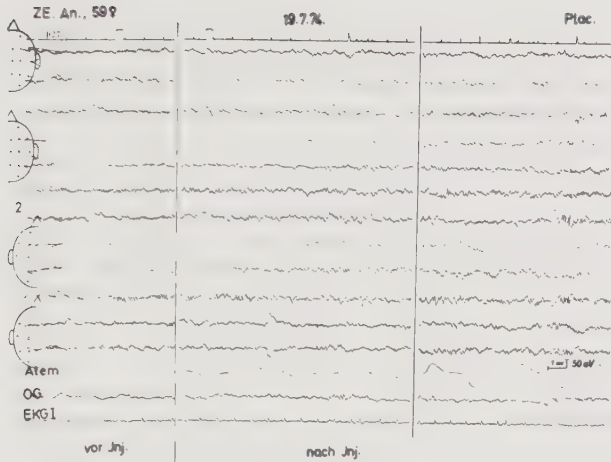


Abb. 2b : Normales EEG vor Plazebo-Injektion (diesselbe Person wie in Abb. 2a). Ca. 10 - 20 Minuten nach Plazeboinjektion (mittlerer Bildteil) länger anhaltende Stadien der Schläfrigkeit (B_0 - B_1), im weiteren Verlauf bis zur 40. Minute flüchtige, leichte Schlafstadien (rechter Bildteil) mit unregelmäßigen Sigma-Spindeln und einzelnen K-Komplexen.

Das Gerät wurde vor Ableitungsbeginn etwa 1/2 Stunde angeheizt. Sodann erfolgte die Eichung. Sämtliche Verstärker wurden so abgeglichen, daß die 50 μ V Eichspannungszacke einen Ausschlag von 6mm bewirkte. Es wurde eine Zeitkonstante von 0,3 sec gewählt die einer unteren Grenzfrequenz von 0,5 (Hz) entspricht. Die Störblende (Filter) wurde bei allen Versuchen auf 70 Hz (=obere Grenzfrequenz) eingestellt.

a) Das EEG wurde von den beiden paramedianen und lateralen Längsreihen mittels Brückenelektroden abgenommen. Ihre Position war frontal, präzentral, zentral, parietal, okzipital und temporal (vorne, medial, hinten). Sie wurden mit einer Elektrodenhaube vom Typ Ediswan befestigt. Das Material waren weiche Gummibänder, sodaß ein möglichst gleichmäßiger Druck ausgeübt wurde. Die Ableitung erfolgte bipolar.

b) Die Atemexkursionen wurden mit einem Thermistor-Fühler der Firma Gruber aufgezeichnet. Am Nasenrücken fixiert und vor eine Nasenöffnung ragend, reagierte dieses Gerät auf die unterschiedliche Temperatur der Inspirations- bzw. Expirationsluft.

c) Mit 2 an den temporalen Lidwinkeln angeklebten Plattenelektroden wurden die von den Bewegungen der Bulbi hervorgerufenen Spannungsschwankungen erfaßt.

d) Die Herzfrequenz wurde aus der Aufzeichnung des EKG ermittelt. Die Registrierung erfolgte in der I. Standardableitung (von beiden Handgelenken).

e) Das Mechanogramm ermöglichte das Erfassen motorischer Aktivität. Massenbewegungen und Myokloni wurden durch einen Erschütterungsmesser der Firma Philips am Fußende der Liege aufgenommen.

Versuchsablauf:

Zunächst wurden die Probanden nach dem Genuß von Alkohol, Nikotin, Kaffee sowie der Einnahme von Medikamenten befragt.

Eine orientierende Studie wurde durchgeführt, um einen Aufschluß über den Zustand der 10 Versuchspersonen zu erhalten. Dabei wurde vor und nach der Ableitung das subjektive Befinden protokolliert und neurologische Elementarbefunde erhoben. Ebenso wurde Pulsfrequenz und Blutdruck registriert.

Ausprägungsgrade	EEG-Ableitung	
	vorher	nachher
	0 + ++ +++	0 + ++ +++
FFV		
FNV		
Romberg		
Blindgang		
Seiltänzerblindgang		
Dermographismus		
Schweiß		
Tremor, feinschlägig		
Tremor, grobschlägig		
RR (liegend)		
Puls (")		

Tab. 1: Protokollauszug

Die Ableitungen erfolgten vom 27.II. bis 29.III.74 regelmäßig zur gleichen Tageszeit, um tagesrhythmische Schwankungen auszuschließen. Die Versuche wurden in der Anord-

nung eines doppelten Blindversuches durchgeführt. Suggestiveffekte durch den Versuchsleiter waren somit ausgeschlossen. Vor Beginn der Ableitung wurde der Lid-schlußeffekt und die Polung der Bulbusbewegungen geprüft. Die EEG-Gesamtregistrierdauer betrug jeweils 50 Minuten, entsprechend 5 Dekaden (min).

Die ersten 10 Minuten (Dekade 0 = D_0) blieben der Orientierung über das Ausgangs-EEG vorbehalten; dann erfolgte zum Zeitpunkt 0 (min) tief die intraglutäale Injektion der jeweiligen Prüfsubstanz (1 Ampulle PAY d 7687 = 40 biologische Einheiten Kallikrein^R bzw. 1 Ampulle Placebo = 1,5 ml physiologische Kochsalzlösung).

Dabei entspricht beim Kallikrein gewonnen aus Schweinepankreas eine biologische Einheit (1 KE) einer enzymatischen Einheit (1 eKE).

1 KE ist definiert als diejenige Menge Kallikrein, die bei i.v.-Injektion am Carotidruck eines Hundes diesselbe Senkung auslöst wie 5 ml Harn von gesunden Menschen aus einer Sammelprobe von mindestens 50 l, die 24 Stunden gegen fließendes Wasser dialysiert worden war (13).

Nach der Injektion wurde die Ableitung für weitere 4 Dekaden (D_1 , D_2 , D_3 , D_4) fortgesetzt.

Auswertung:

Die Bestimmung der Schlaftiefen des EEG erfolgte visuell für laufende 40 Sekundenepochen (entsprechend einem Doppelblatt bei einer Registriergeschwindigkeit von 15 mm/sec) nach dem von Kugler modifizierten Schema von Loomis.

Zur Berechnung der Mittelwertskurven wurden den einzelnen Schlafstadien Symbole und Zahlenwerte zugeordnet ($A_0=0$, $A_1=1$, $A_2=2$, bis $B_2=5$). Analog dazu wurden in 40 sec-Epochen die raschen und langsamen Augenbewegungen (RAB und LAB) sowie die Mikrovibrationen mit Indexzahlen bewertet, wobei

die Maßzahlen 1 - 10 der Prozentzeit 0 - 100 für die einzelnen Auswertungsepochen von 40 Sekunden entsprachen. Die Auswertung der Graphoelemente erfolgte ebenfalls in 40 sec-Epochen. Hierbei wurden Sigma- bzw. Theta-Wellen mit Indexwerten analog den Augenbewegungen geschätzt, wenn sie nicht isoliert, sondern in Gruppen, Spindeln oder Serien auftraten. Vertex-Wellen, K-Komplexe und K-Komplexe mit Weckreaktion wurden als Einzелеlemente in 40 sec Epochen gezählt (Absolutwerte). Puls und Atemfrequenz wurden pro Minute ausgezählt.

Rechtschaffen	Dement/k	Loomis	Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	EEG - Muster	
							Führendes Kennzeichen	Reaktion
W=					Wachheit	A ₀	Normvariante	Vis. Block. Reaktion (VBR)
1	I	A	1	very light sleep	Verringerte Vigilanz	A ₁ A ₂	Diffusion niedrig, spärlich langsam	VBR verringert VBR paradox
					Schläfrigkeit (Bei Einschlafen, vor Erwa.	B ₀ B ₁ B ₂	niedrige niedrig, mittelhoch " , "	VBR fehlt niedr. Vert.W. Hohe Vertex-W.
2	II	C	3	light sleep	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	hohe, 30% d. Zeit " , 50% d. Zeit langs., fast konst.	K - Komplexe
3	III	D	4	moder. deep sleep	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	bis 30% d. Zeit bis 50% d. Zeit bis 80% d. Zeit	Breite K-Kompl. - Aktivitäten
					Tiefer Schlaf	E ₀ E ₁ E ₂	kontinuierlich sehr hoch sehr langsam, hoch	Keine
4	IV	E	5	very deep sleep		F	period. langs. Gruppen/ flache Strecken	Keine
REM	V			early morn. sleep	REM-Periode (mit raschen Augenbewegung.	B/ REM	niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ mit Augenbeweg.	z.T. keine (B) z.T. Vertex-W.
	REM=	0						

Tabelle 2: Einteilung der Schlafstadien und Kriterien zur visuellen Bestimmung.

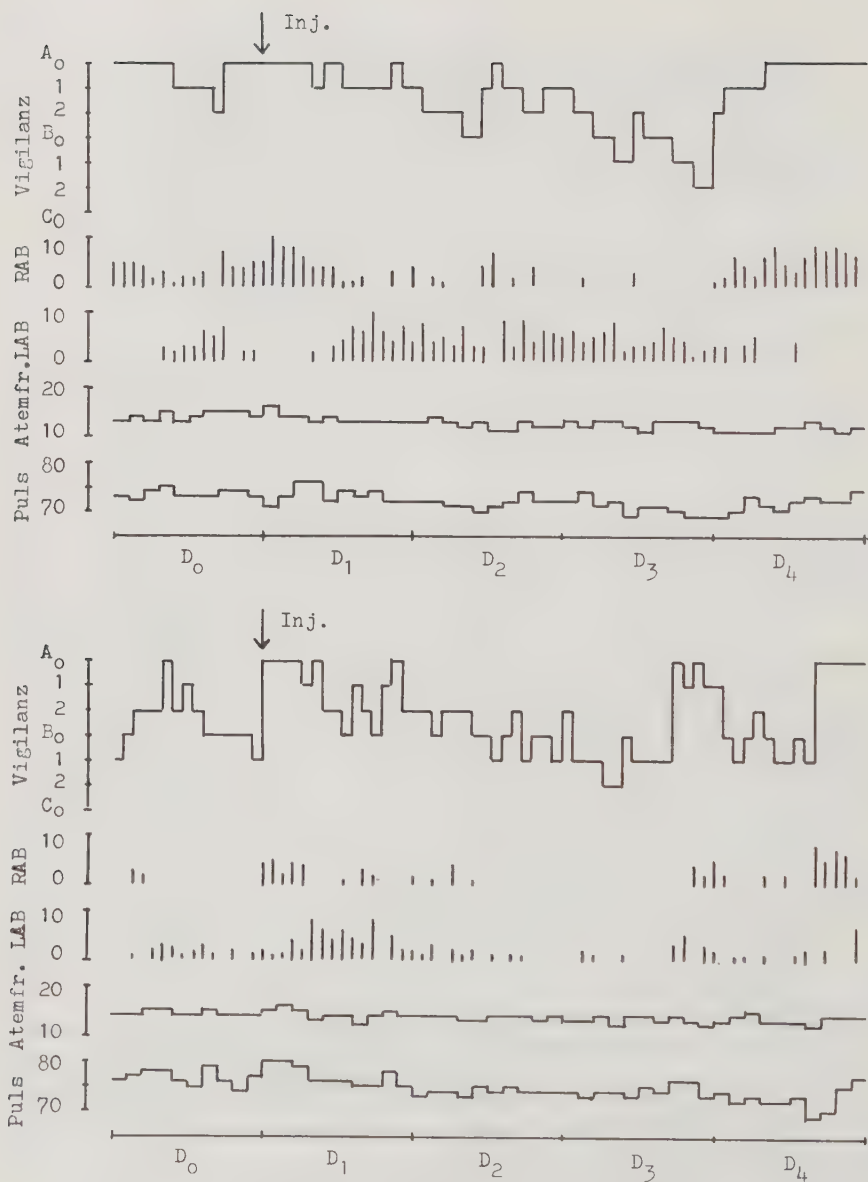


Abb. (3): Graphische Darstellung der Einzelversuche (Vp. 8;
Indiff. Verlauf) Oben : Nach Inj. v. Kallikrein
Unten: - " - Placebo

Die erhaltenen Werte führten zu Verlaufsdarstellungen der Einzelversuche (Abb. 3). Die gesamte Ableitungszeit wurde zu besseren Vergleichszwecken in einzelne Dekaden (10 Minutenintervalle) eingeteilt. Es wurden jeweils die Vigilanzniveaus sowie die Mittelwerte für RAB, LAB, Herz- und Atemfrequenz aller Dekaden bestimmt.

Für die Gesamtheit der untersuchten Personen wurden Mittelwertskurven erstellt, wobei die Indizes entsprechend der 40 sec Epochen gemittelt und analog zur Einzelverlaufsdarstellung das dekad. Mittel errechnet wurde (Abb. 13, 14).

Statistik:

Prüfung von Paardifferenzen (t-Test zum Vergleich zweier Mittelwerte bei paarweiser Anordnung der Meßwerte)

Da die Wirksamkeit von Kallikrein im Blindversuch geprüft wird, geht die statistische Analyse von den Meßwertpaaren aus. Die Wirksamkeit ist durch Bestimmung der Vigilanzstadien quantitativ erfaßbar.

Es gilt statistisch zu prüfen, ob sich die Differenz entsprechender Meßwertpaare im Mittel signifikant von Null unterscheidet. Man geht hierbei von der Nullhypothese aus, die Paardifferenzen also einer normalverteilten Grundgesamtheit mit dem Mittelwert Null angehören.

Der Unterschied zwischen beiden Meßreihen ist signifikant, wenn mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % (probability < 0,05) die Nullhypothese zu verwerfen ist.

Folgende Symbole und Formeln liegen der Berechnung zugrunde:

Mittelwert der Differenzen: $\bar{x} = \frac{\sum (x)}{n}$

Standardabweichung: $s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$

Mittlerer Fehler des Mittelwertes: $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$

Die Nullhypothese prüft man mit dem Prüfquotienten: $t = \frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}}$
Da $\nu = n - 1 < 200$ gilt die Studentverteilung

III. Material

Die Untersuchungen erfolgten an 10 Versuchspersonen mit Zeichen beginnender zerebrovaskulärer Insuffizienz; alle Probanden jedoch waren noch berufstätig.

Es handelte sich um 6 Männer und 4 Frauen im Alter von 49 - 62 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre. Die Versuchspersonen stellten sich freiwillig zur Verfügung.

Die Auswertung wurde somit an 20 EEG-Kurven vorgenommen.

Tabelle 3: Daten der Testpersonen

Lfd.Nr.	Signatur	Alter	Geschlecht	KG (kg)	Größe (cm)
Vp 1	Ha Ru	59 a	m	72	168
" 2	Oc.Ed	55 a	f	48	160
" 3	Gö An	62 a	m	85	167
" 4	Vö Jo	60 a	m	65	162
" 5	Br Fr	56 a	m	65	164
" 6	Gr Lu	53 a	m	80	176
" 7	Fr In	49 a	f	79	162
" 8	Ze An	59 a	f	66	166
" 9	De Si	60 a	m	72	170
" 10	Kr An	58 a	f	74	170

IV. Beobachtungen

1. EEG:

- a) Allgemeine Beurteilung (Grundtätigkeit und EEG-Beschaffenheit).

Tab. 4: Übersicht über die EEG-Befunde.

Vers.m.Placebo

lfd.Nr.	Grundtätigkeit	Frequenz (Wellen/sec)*	mittl.Amplit. (μ V)	Besonderheiten vor/nach Inj.
Vp 1	niedrig, unregelmäßig	10	20-30	
2	regelmäßig, spindelig	10	30-50	
3	spindelig, unregelmäßig	10	30-40	
4	spindelig, regelmäßig	9	30-50	
5	spindelig, relativ regelmäßig	10-11	40-60	
6	niedrig, unregelmäßig	rasch	10-20	vor I.: zeitweilig spindelig, rasche Tätigk. präzentral
7	spindelig, regelmäÙ. (gelegentl. subharmon. 5-6/sec Komp.)	10	40-60	zeitweilig My-Rhythmen
8	unregelmäßig	8-9	niedrig	
9	spindelig, regelmäßig	9-10	40-60	einzelne unterlag. bilater. langs. Wellen vor Einsetzen von Vigilanzschwank. =Einschlafphänomene
10	spindelig, mit Unregelmäßigkeiten	10-11	20-30	

Die Elektroencephalogramme lagen bei allen 10 Versuchspersonen im Bereich der Norm. Fünf Probanden zeigten ein EEG vom Alpha-Typ, ebensoviele Normvarianten mit wechselnden Unregelmäßigkeiten.

Vers.m.Kalikrein

lfd.Nr.	Grundtätigkeit	Frequenz (Wellen/sec)	mittl.Amplit. (μ V)	Besonderheiten vor/nach Inj.
Vp 1	spindeliger, unregelmäßig	10-12	20-30	angedeutete My-aktivität. Nach I. regelmäßigerer Alpha-Tätigkeit
2	rel. regelmäßig spindeliger	9	30-40	vor I.: Vereinzelt -Aktivität bes. zentr.+Begleitzeichen v. psych. Zustandsänderungen (?)
3	spindeliger, niedrig	10	40-60	guter Lidschlusseff. n.I.: Vereinz. Vert. W.
4	spindeliger mit Unregelmäßigkeiten	10	niedrig	
5	spindeliger	10	40-60	n.I.: Längere, regelm. -Spindeln
6	spärlicher, unregelmäßig	10-12	10-20	vor I.: z.T. etwas höhere Spind. präzentr.
7	spindeliger	9-10	50-80	vor I.: überhöhte -Spindeln
8	unregelmäßig, spindeliger	10	20-60	vor I.: niedrige, rasche Tätigk. postzentr. nach I.: Aktivierung von My-Rhythmen
9	regelmäßig, spindeliger	8-9	50-70	guter Lidschlusseffekt
10	spindeliger, unregelmäßig	10	30-50	- " -

Das Ausgangsverhalten der 10 Versuchspersonen zeigte keine wesentlichen Funktionsstörungen. Eine Aktivierung von besonderen Anomalien war in allen Ableitungen nicht erkennbar. (Abb. 2a/2b)

Die Frequenz der Grundtätigkeit (Placebo/Kallikrein) lag im Durchschnitt bei 10/sec, die Amplitude bei $\sim 36 \mu V$

b) Vigilanz

Die visuelle Auswertung der Kurven ließ in vielen Fällen ein geringeres Ausmaß von spontanen Vigilanzschwankungen nach Kallikreininjektion erkennen. Dies gilt bezogen auf die Zeitspanne ($=D_0$) vor der Kallikreininjektion wie auch verglichen mit entsprechenden Zeitspannen nach Applikation von Placebo.

Analyse der Einzelverlaufskurven und ihre Wertung:

Es wurden die Versuche im doppelten Blindversuch durchgeführt, d.h. vom gleichen Individuum zwei Meßwertreihen erarbeitet.

Dabei ergab die Prüfung der Paardifferenzen (Vergleich der Absolutzahlen) und ihrer Signifikanz ähnliche Verhältnisse wie der Vergleich der Mittelwertberechnungen (in% des Ausgangsvigilanzniveaus) für entsprechende Dekaden nach Kallikrein bzw. Placeboapplikation (Ausnahme: Versuchsperson 8, Abb. 3)

Die Aufgliederung zeigte bei 7 der 10 untersuchten Probanden ein "reguläres" dem mittleren Verlauf angenähertes Verhalten, d.h. im wesentlichen die oben beschriebene Verlaufsform (siehe Abb. 4)

Zwei der Versuchspersonen boten eine indifferente nicht sicher beurteilbare Vigilanzaufzeichnung (siehe Abb. 3). (Bei Versuchsperson 8 waren die Einzelwerte der Vigilanzschwankungen in Absolutzahlen ausgedrückt zugunsten der beschriebenen Kallikreinwirkung in den ersten beiden De-

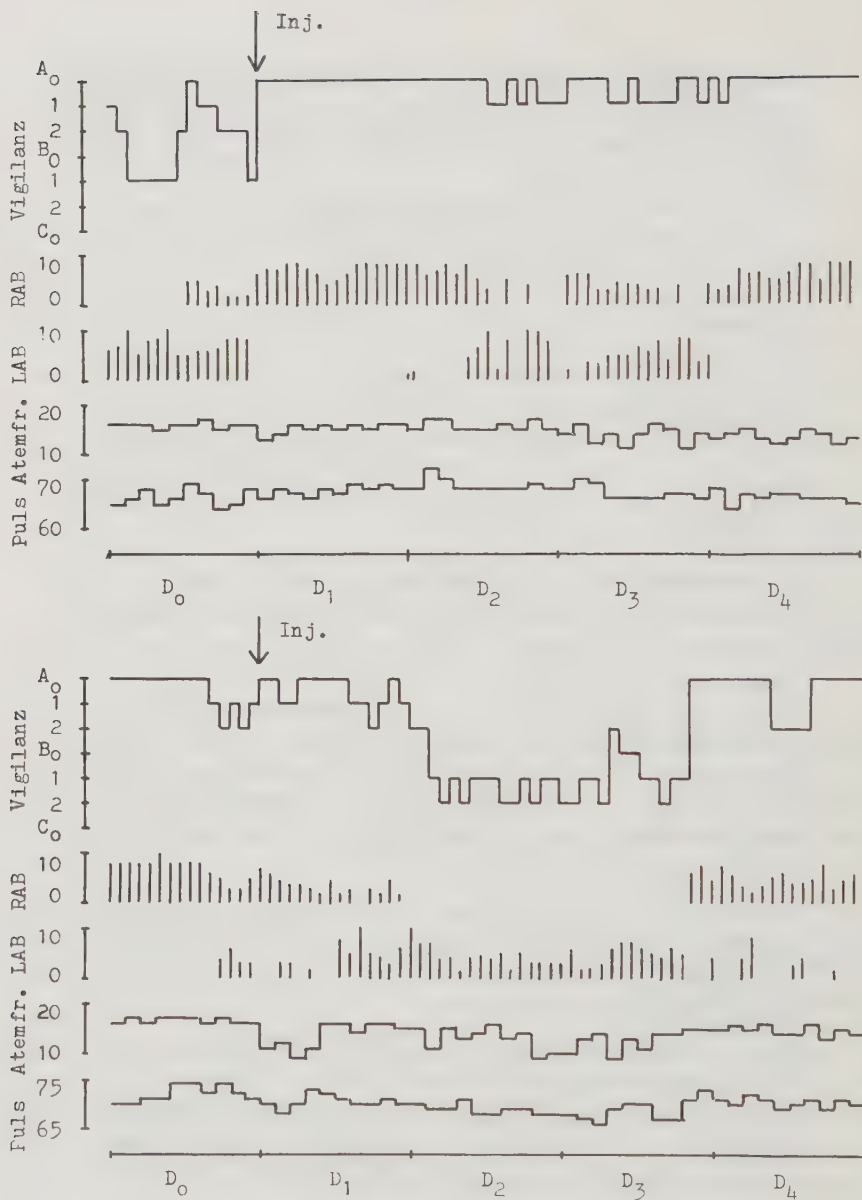


Abb. (4): Einzelverlaufsdarstellung (Vp. 6; Regulärer Verlauf)

Oben: Nach Inj. v. Kallikrein

Unten: - " - Placebo

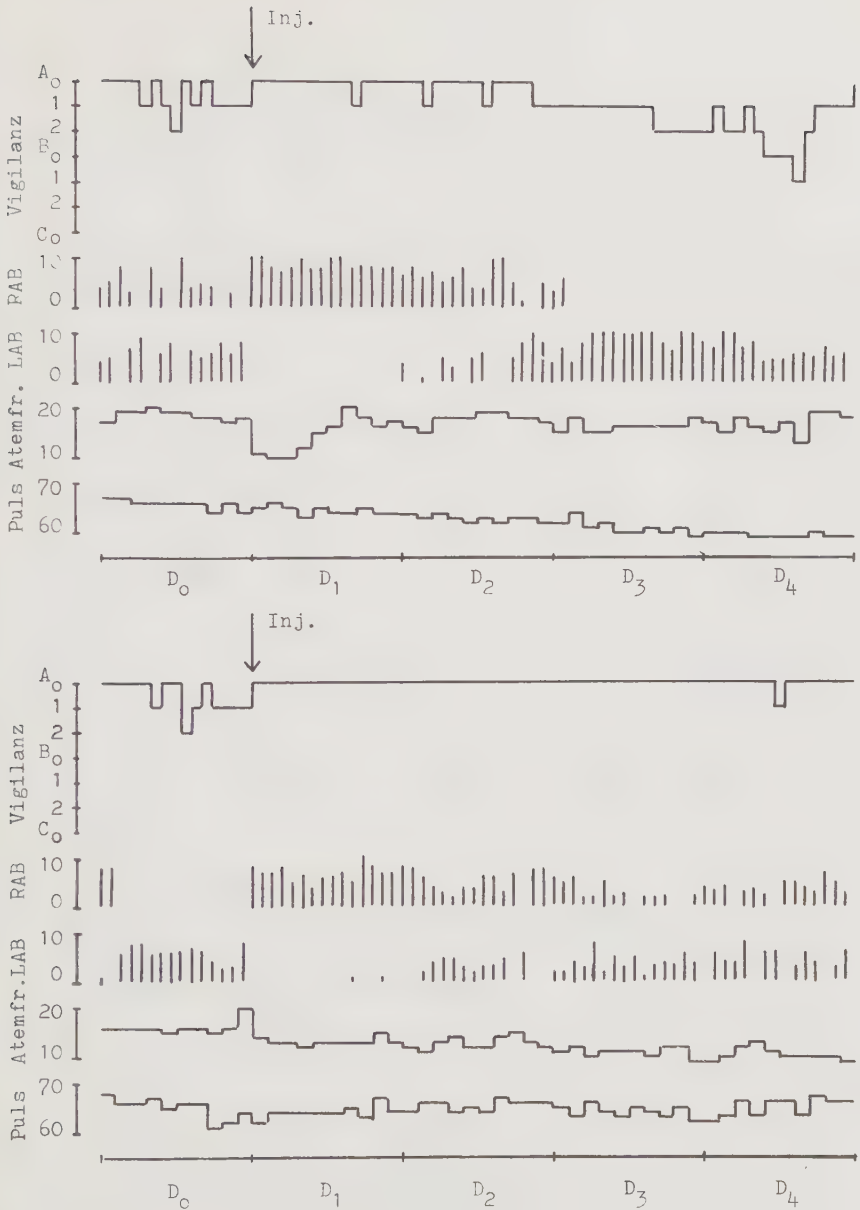


Abb. (5): Einzelverlaufsdarstellung (Vp. 3; Inverser Verlauf)

Oben: Nach Inj. v. Kallikrein

Unten: - " - Placebo

	a)	b)	c)	d)	e)	a)	b)	c)	d)	e)	a)	b)	c)	d)	e)		
Vp 1 + 5	K < P	K > P	K > P	K < P	- 2	K > P	K < P	K < P	K < P	K < P	K < P	K < P	K < P	K < P	regulär		
2 0	K = P	K = P	K > P	P > A	K = P	K > P	K > A	K = P	K < P	K > P	K > A	K = P	0	K = P	indiff.		
3 K > P	K < P	K > P	-	K > P	P	K > P	-	K > P	K > A	P	K > P	- 5	K > P	K > A	P	K > P	invers
4 + 5	K < P	P > A	K > P	K < P	+ 0	K < P	K < P	+ 0	K < P	10	K < P	K < P	K > P	K > P	K > P	regulär	
5 0	0	K > P	K = P	+ 0	2	K < P	P > A	K < P	+ 0	2	K < P	P > A	K < P	0	K = P	"	
6 + 5	K < P	P > A	K > P	K < P	+ 0	5	K < P	P > A	K < P	+ 0	5	K < P	P > A	K < P	K < P	K = P	"
7 K < P	K > P	K < P	+ 0	K < P	K < P	K < P	+ 2	K < P	K < P	K < P	K > P	"	"	"	"	"	
8 + 0	K > P	K > A	K > P	K < P	+ 0	K > P	P > A	K < P	K > P	K > A	K = P	+ 0	K > P	K < P	indiff.		
9 0	K > P	K = P	K < P	K < P	K < P	- 2	K > P	K > P	K > P	K > P	K < P	K < P	K = P	regulär			
10 + 5	K < P	K > P	K < P	+ 0	5	K < P	P > A	K < P	K < P	K < P	P > A	K = P	K < P	K > P	"		

D₁

D₂

D₃

D₄

- a) Paardifferenzen; Vergleich der Absolutwerte entsprechender Dekaden nach Placebo- bzw. Kallikreininj. Signifikant geringere Vigilanzschwankungen bei: Placebo (-); Kallikrein (+)
- b) Vergleich mittlerer Vigilanzniveaus (in % v. Ausg.) nach Placebo bzw. Kallikrein
- c) Überschreitung des mittl. Vigilanzniveaus vor Inj. (=A) d) A₀-Phase nach Inj. e) max. Schlaf.
- Tabelle 5: Vergleichende Übersicht und Wertung a. reg., indiff., inversen Verlaufsförm.
- K = Vers. m. Kallikrein; P = Vers. m. Placebo!

kaden nach Injektion signifikant verschieden. Die Mittelwerte in % des Ausgangsvigilanzniveaus jedoch zeigten in den 4 Dekaden nach Inj. geringere Vigilanzschwankungen bei Placebo. Unter Berücksichtigung qualitativer Kriterien (nach Placebogabe: kürzere A_0 -Phase = Kontinuierliche A_0 -Stadien unmittelbar nach Inj. ; frühere, längere, intensivere, häufigere $B_{0/1/2}$ - Stadien) erfolgte die Einordnung zu den indifferenten Fällen (siehe auch Tab. 5) .

Bei einer Versuchsperson (Vp 3) ergab die Vigilanzbestimmung einen inversen Verlauf, d.h. umgekehrte Verhältnisse nach Placebo bzw. Kallikreininjektion (Tab. 5 + Abb. 5).

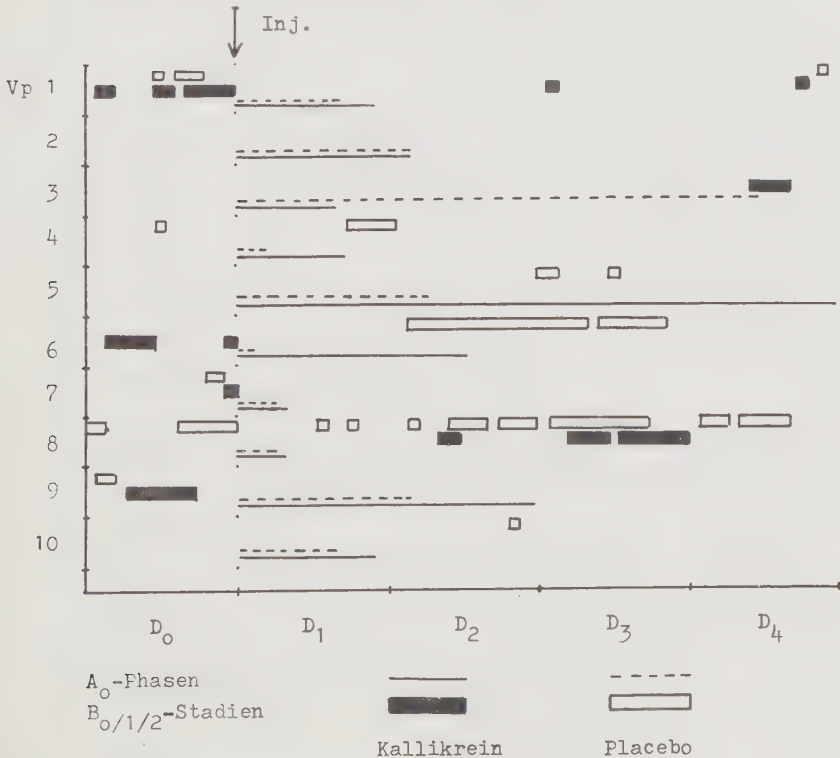


Abb. 6: A_0 -Phasen (Kontinuierliche A_0 -Stadien unmittelbar nach Inj.) und Stadien $B_{0/1/2}$.

f) Mittlere Intensität (i):

	D_0	D_1	D_2	D_3	D_4	$\overline{D_1-D_4}$
Placebo	1,24	1,64	1,5	2,0	1,4	1,7
Kallikrein	1,6	0	1,0	1,7	1,2	1,3

Für die Berechnung wurden den einzelnen B-Stadien Indizes für den Intensitätsgrad zugeteilt:

$E_0 = 1$; $E_1 = 2$; $E_2 = 3$;

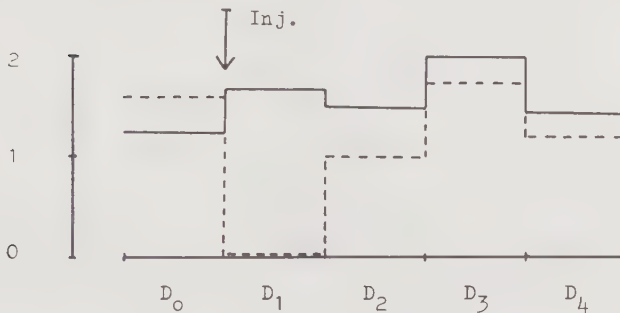


Abb. (7): Mittlerer Intensitätsgrad der Serien v. B-Stadien entsprechender Dekaden.

Placebo ————— ; Kallikrein - - - - - ;

g) Schlafmenge aller Serien von B-Stadien pro Dekade =
Mittlere Intensität (i) x Gesamtdauer (t) in % der Ableitzeit :

Placebo	14,0	6,7	30	33,4	8,64	19,69
Kallikrein	24,6	0	1,3	14	3,96	4,82
	D_0	D_1	D_2	D_3	D_4	$\overline{D_1-D_4}$

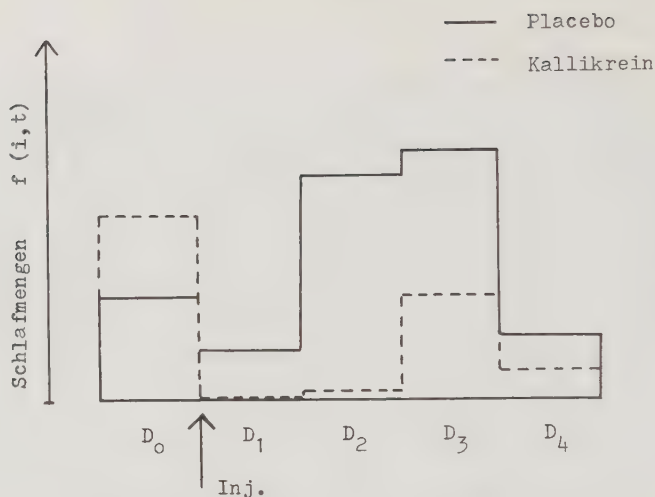


Abb. (8): Schlafmengen der Serien von B-Stadien entsprechender Dekaden.

Aus den Abschnitten α bis $\mathcal{J}$ (siehe oben) ist für die Serien v. B-Stadien nach Kallikreininjektion ersichtlich:

Die Werte ihrer Häufigkeit, Gesamtdauer in %, mittlerer Intensität sowie Schlafmengen sind kleiner als der betreffende Ausgangswert vor Inj. v. Kallikrein (ausgenommen i von D_3) bzw. liegen unter den Werten entsprechender Dekaden nach Placeboinjektion.

Maxima der Schlaftiefen

Die Abb. (9) veranschaulicht, bei welchen der beiden Versuche die jeweilige Testperson die größere maximale Schlaftiefe erreicht.

Der Vergleich der Dekaden ergibt:

Tab. (6):		Anzahl der größeren maximalen Schlaftiefe	
Dekaden		beim Placebovers.	beim Kallikreinvers.
D_0		2	3
D_1		6	1
D_2		8	2
D_3		4	3
D_4		2	3

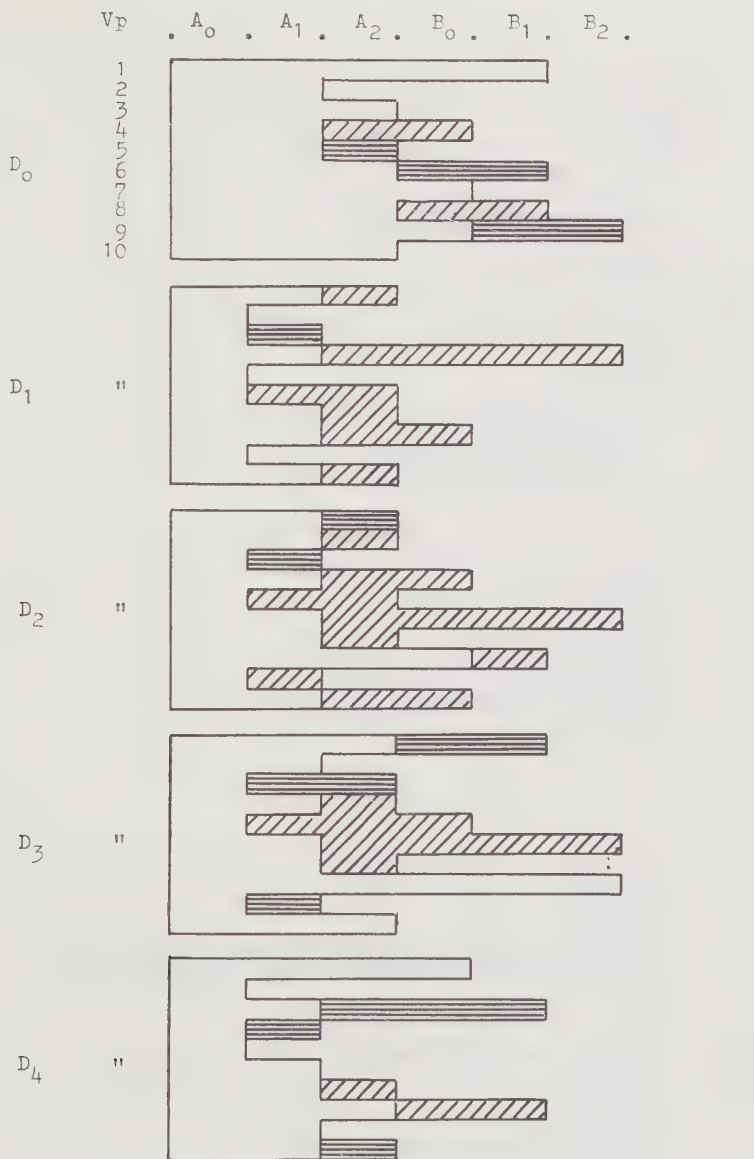


Abb. (9): Maxima der Schlafstiefen der einzelnen Versuchspersonen. Placebo  Kallikrein 

Plac. + Kall. 

Das Zahlenverhältnis von D_4 entspricht dem von D_0 . Nach Applikation von Placebo hingegen wurden in den Dekaden D_1 , D_2 , D_3 weitaus häufiger die maximal erreichten Schlafstadien nach Injektion von Kallikrein von der jeweiligen Versuchsperson übertroffen.

Summe und Prozentzeiten

der einzelnen Stadien (A_0 bis B_2) jeweils für die Zeitspanne von 10 Minuten sind in Abb. 10 graphisch dargestellt.

Für A_0 = Aufmerksamkeit bei psych. Entspannung, Wachheit

$A_{1/2}$ = Verminderte Vigilanz bei Nachlassen der Aufmerksamkeit

$B_{0/1/2}$ = Schläfrigkeit, leichte Schlafstadien bei Einschlafen oder vor Erwachen

ergibt Tab. 7:

Vergleich der Vigilanz (Wachheit, Vigilanzminderung, Schläfrigkeit) in % der Ableitungszeit (= 1 Dekade) bei Versuch mit Placebo (P) bzw. Kallikrein (K).
Prozentzeit = t%.

	t%		t%		t%		t%		t%
A_0	$\frac{P}{K} \left \frac{24,3}{21} \right. P > K$	$\frac{35,6}{44,6} P < K$	$\frac{24,6}{31} P < K$	$\frac{26,6}{24} P > K$	$\frac{36}{33,3} P > K$				
$A_{1/2}$	$\frac{P}{K} \left \frac{18}{21,3} \right. P < K$	$\frac{12,3}{5,3} P > K$	$\frac{17,2}{18,3} P < K$	$\frac{18,3}{21,9} P < K$	$\frac{11}{14,9} P < K$				
$B_{0/1/2}$	$\frac{P}{K} \left \frac{5,6}{7,5} \right. P < K$	$\frac{1,9}{0} P > K$	$\frac{7,8}{0,6} P > K$	$\frac{8,3}{3,8} P > K$	$\frac{2,9}{1,6} P > K$				
	D_0	D_1	D_2	D_3	D_4				

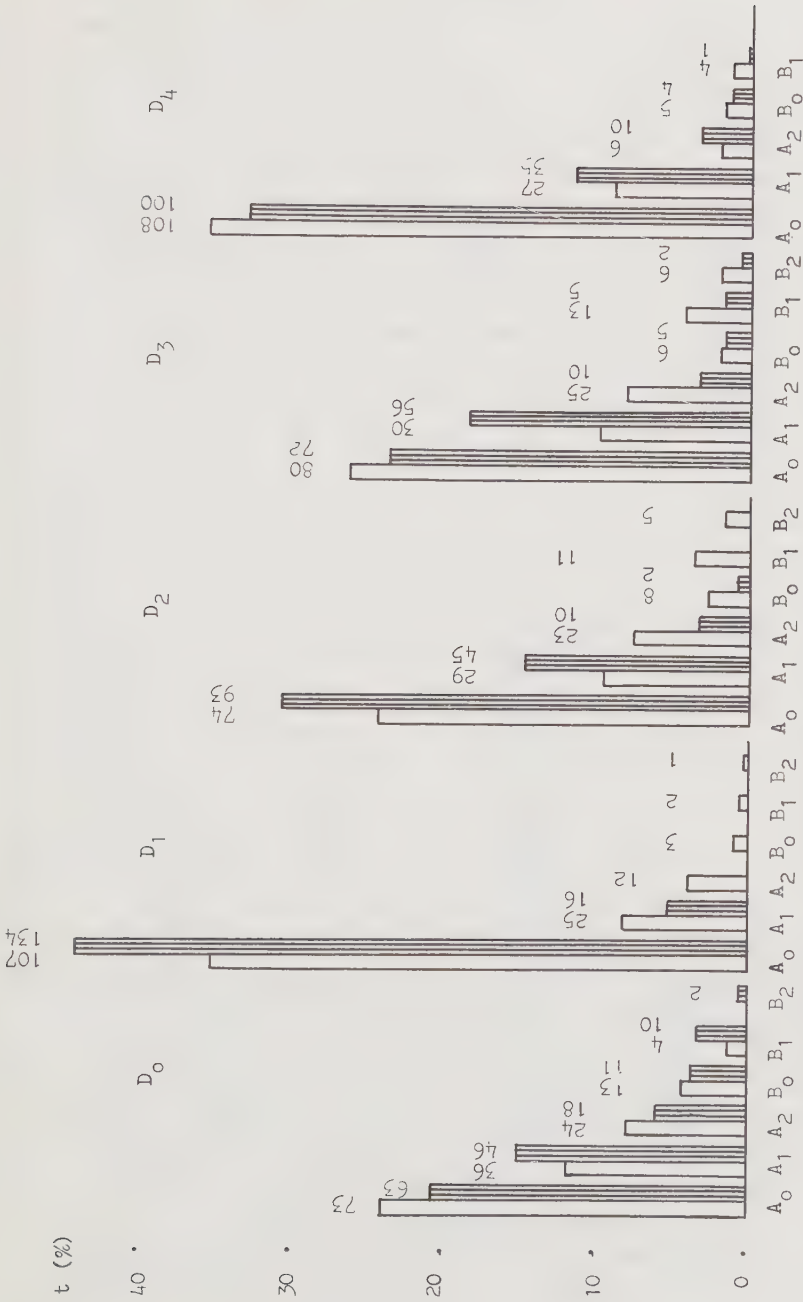


Abb. (10): Häufigkeit der Vigilanzstadien absolut und in % der Ableitungszeit (jeweils 1 Dekade) für das gesamte Kollektiv bei Vers. mit Placebo u. Kallikrein.

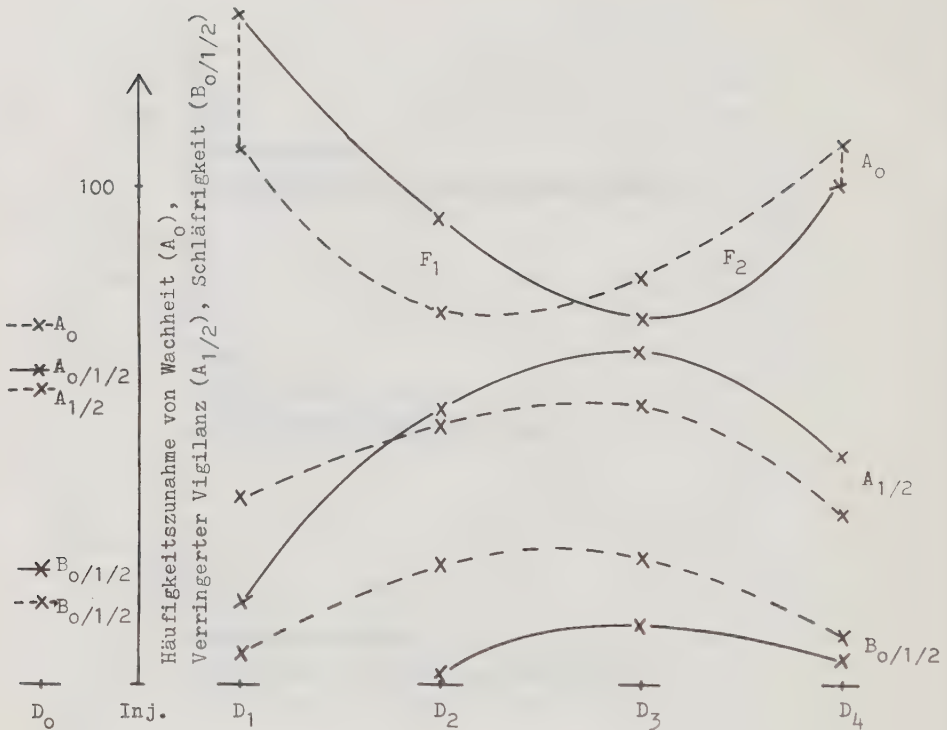


Abb. (11): Schlaftiefenrelief. Placebo - - - - -
Kallikrein ————

Abb. (11) demonstriert in anschaulicher Weise (nach Inj.v.Ka.):

- 1) Da $F_2 < F_1$, ist bezogen auf die gesamte Ableitzeit die Aufmerksamkeit erheblich gesteigert.
- 2) Der Zeitpunkt des größten Verlustes an Aufmerksamkeit sowie die maximale Schläfrigkeit treten später ein. Die Stadien $B_{0/1/2}$ als Ausdruck der Schläfrigkeit steigen in der zweiten u. dritten Ableitungsdekade nach Placebo über den Ausgangswert an, während sie nach Kallikreininj. in allen späteren Dek. unter dem Ausgangswert verbleiben.
- 3) Die Stadien der Schläfrigkeit ($B_{0/1/2}$) sind seltener, kürzer und setzen später ein.
- 4) Der Übergang in die Schläfrigkeitsstadien ($B_{0/1/2}$) wird verringert. (Dafür Zunahme d. Häufigk. v. $A_{1/2}$ -St.)

Besondere Graphoelemente

Aus Tabelle 2 sind Vertex-Wellen als führendes Kennzeichen für R-Stadien ersichtlich. Nach Placebo- bzw. Kallikreininjektion müßten sie sich also ähnlich den Prozentzeiten der Einschlafphasen ($B_{0/1/2}$ - Stadien) verhalten. Der tatsächlich errechnete Wert liegt jedoch halb so hoch wie der Erwartungswert. Ein spezifischer pharmakodynamischer Effekt des Kallikrein ist zu erwägen. Dieser müßte dann in einer Unterdrückung dieses typischen Elementes der Einschlafphase bestehen.

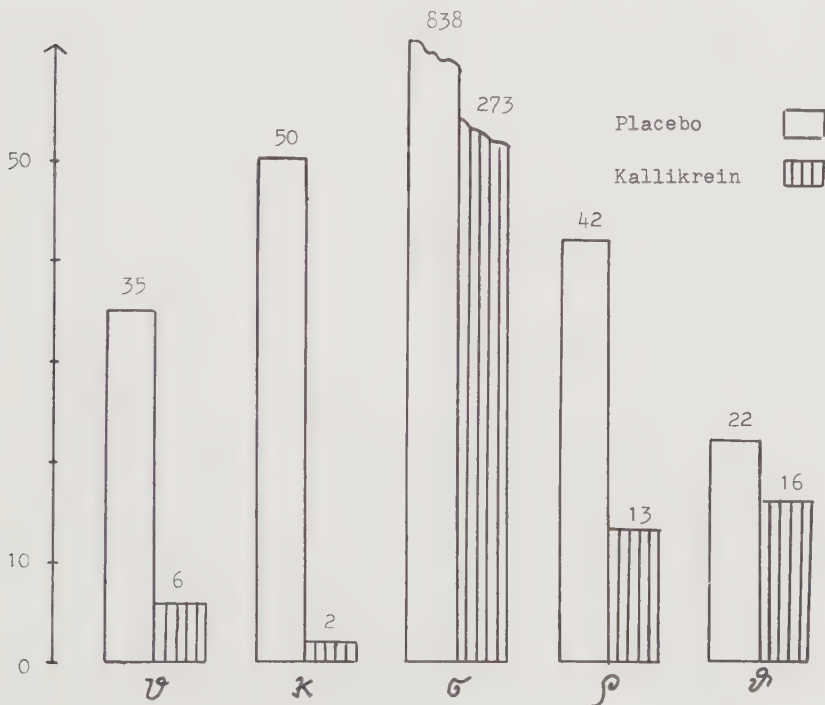


Abb. (12): Säulendarstellung der Absolut- bzw. Indexwerte besonderer Graphoelemente.

Tabelle 8 :

Verteilung der besonderen Graphoelemente bezüglich der Vigilanzstadien.

Nach Placeboinjektion:

	V	K	σ	ρ	ϑ
A ₀			399		11
A ₁	1		174		11
A ₂	2	1	75	2	
B ₀	6	6	39	4	
B ₁	19	26	107	20	
B ₂	7	17	46	16	

Nach Kallikreininjektion:

	V	K	σ	ρ	ϑ
A ₀			81		1
A ₁	1		75	1	15
A ₂			44	3	
B ₀	1		37		
B ₁	4	1	23	9	
B ₂		1	10		

2. Polygraphische Betrachtung und Mittelwerte

Placebo:

Vigilanz	0,95	0,47	1,12	1,07	0,47	0,78
RAB	3,55	5,49	3,49	3,31	4,88	4,29
LAB	3,27	2,04	3,37	3,37	2,1	2,72
Herzfrequenz	64,53	64,44	63,83	63,51	64,1	63,97
Atemfrequenz	15,83	15,2	14,63	14,16	14,33	14,58
	D_0	D_1	D_2	D_3	D_4	$\overline{D_1 - D_4}$

Kallikrein:

Vigilanz	1,1	0,1	0,47	0,81	0,47	0,46
RAB	3,22	7,0	4,28	3,64	4,65	4,89
LAB	4,08	1,27	3,36	3,86	2,64	2,78
Herzfrequenz	63,38	63,95	63,08	62,31	62,0	62,84
Atemfrequenz	15,91	15,5	14,99	14,6	14,51	14,9
	D_0	D_1	D_2	D_3	D_4	$\overline{D_1 - D_4}$

Tab. 9 : Mittelwertberechnungen nach Placebo- bzw.
Kallikreininjektion.

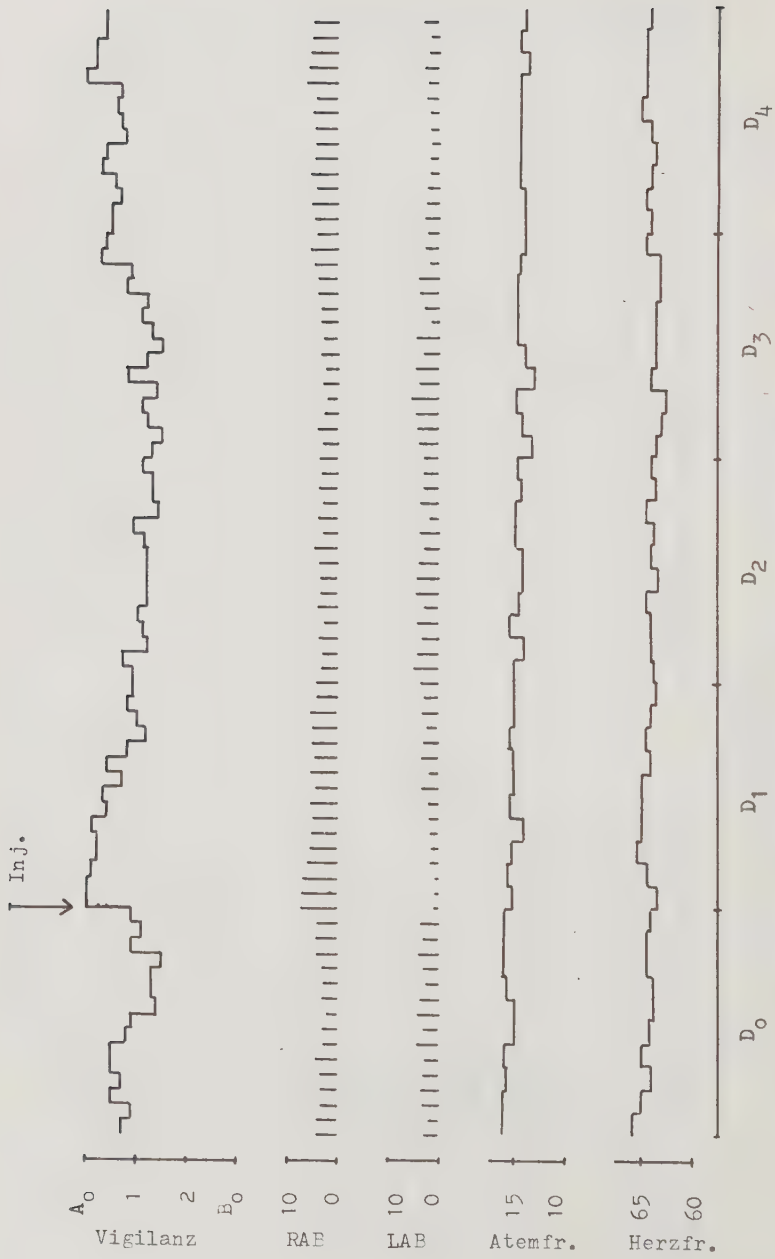


Abb. (13): Graphische Darstellung der Mittelwertskurven nach i.m. Inj. v. Placebo.

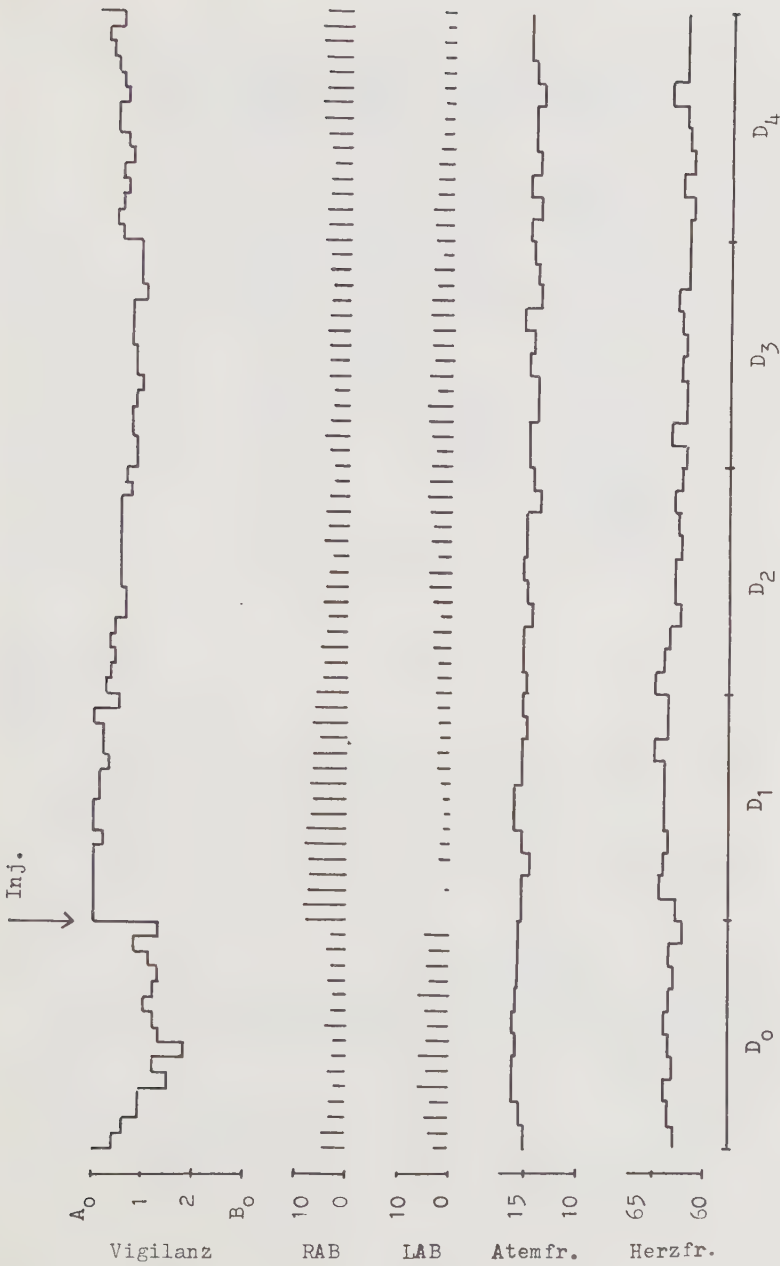


Abb. (14): Graphische Darstellung der Mittelwertskurven nach i.m. Inj. v. Kallikrein

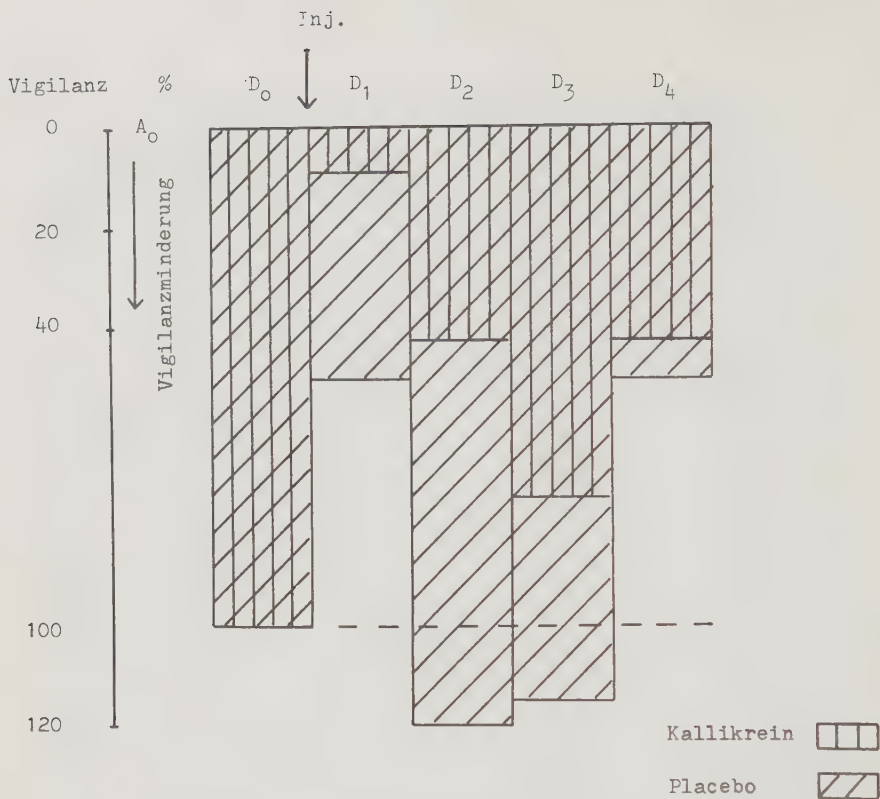


Abb. 15: Graphische Darstellung der mittleren Vigilanzniveaus jeweils einer Dekade und für das gesamte Kollektiv. Bezugswert für die Prozentzahlen war der Indexmittelwert der Dekade vor Injektion von Placebo bzw. Kallikrein ($= 100\%$)

Auch die Mittelwertberechnungen für alle 10 Versuchspersonen ausgedrückt als Absolutzahlen oder in % v. A. unterstreichen die Beobachtungen bei Einzelverlaufskurven:

Nach Injektion von Kallikrein ist das Ausmaß der Vigilanzschwankungen bzw. der Häufigkeit des Vorkommens von Stadien verringerter Vigilanz ($A_{1/2}$) und Schläfrigkeit ($B_{0/1/2}$) signifikant geringer.

- 10 -

Statistische Prüfung des Signifikanzgrades von Vigilanzindexmittelwerten vergleichbarer Dekaden für das gesamte Kollektiv (t - Test) :

		Ka					Pla				
		D ₀					D ₁				
		D ₂					D ₃				
		D ₄									
Ka	Pla D ₀	p < 0,1	P < 0,005	p < 0,1	p < 0,2	P < 0,001					
	D ₁	p < 0,001	P < 0,005								
	D ₂	p < 0,001		p < 0,001							
	D ₃	p < 0,005			p < 0,02						
	D ₄	p < 0,001								p < 0,45	

Tab 10 :

Pla = Placebo ; Ka = Kallikrein

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % (probability < 0,05) besteht Signifikanz.

Die Tab. 10 zeigt:

Das Ausmaß der Vigilanzschwankungen und Stadien von Schläfrigkeit ist signifikant geringer

- 1) in sämtlichen Dekaden nach Ka-Inj. im Vergleich zur Ausgangsvigilanz
- 2) in den ersten 3 Dekaden nach Ka-Inj. verglichen mit entsprechenden Dekaden nach

Appl. v. Placebo.

Mittlere prozentuale Abweichung und
Korrelation.

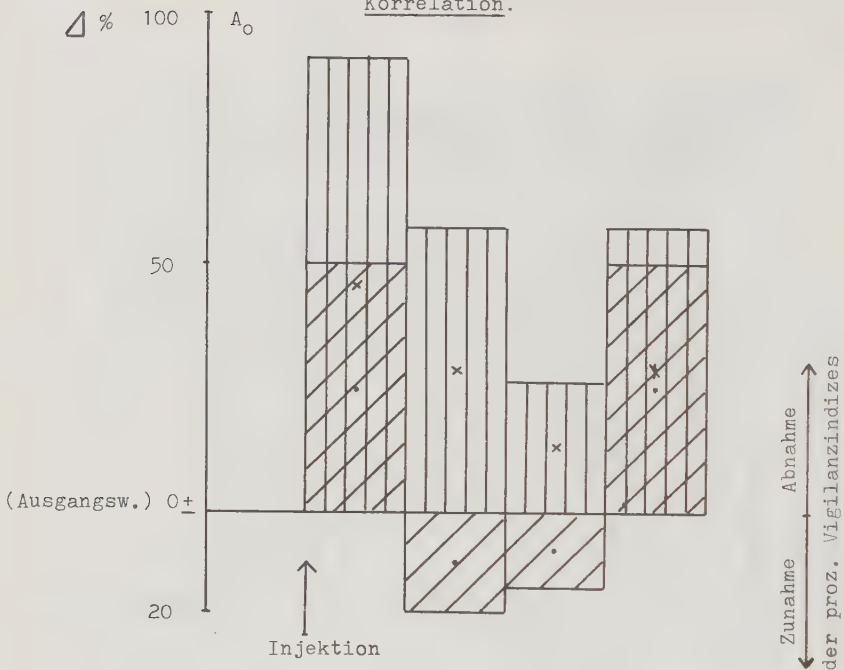


Abb. 16 : Abweichung der Vigilanzindizes in % vom Ausgangswert.
Bezeichnung wie in Abb. 18 (= Dek.v.Inj.)

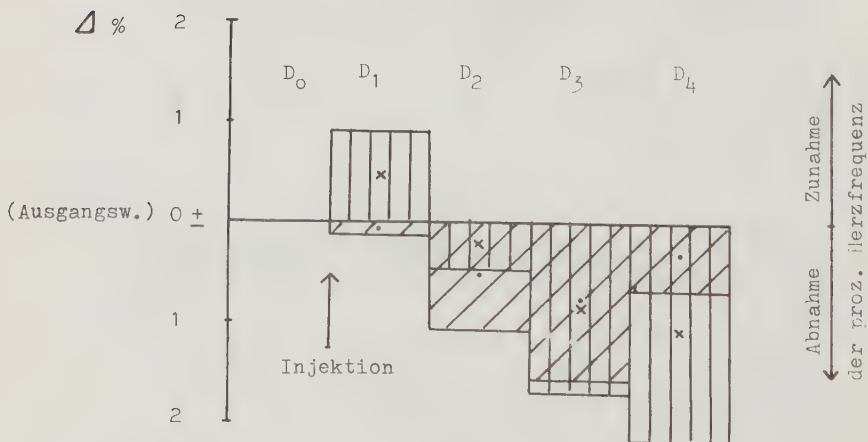


Abb. 17 : Abweichung der Herzfrequenz in % vom Ausgangswert.
Bezeichnung wie in Abb. 18 (= Dek.v.Inj.)

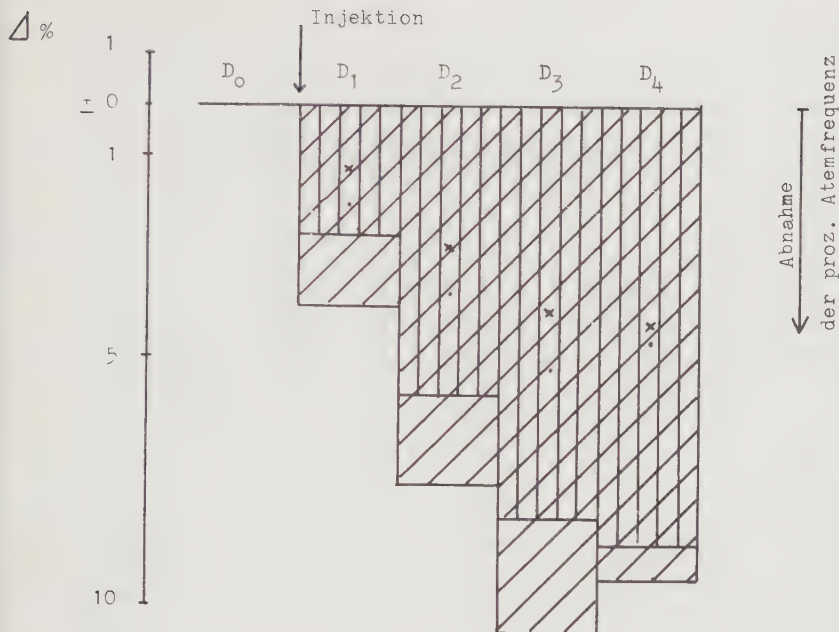


Abb. 18 : Abweichung der Atemfrequenz in % vom Ausgangswert (Dek.v.Inj.)

Kallikrein 

Placebo 

Durch Abb (16,17,18) wird unter Berücksichtigung der Ausgangssituation (z.B. Schlafneigung) vor Injektion der direkte Vergleich zwischen den Werten nach Injektion von Placebo bzw. Kallikrein möglich.

Zur Veranschaulichung des Wirkungsverlaufes von Kallikrein wurden im halben Maßstab die mittleren prozentualen Abweichungen für Placebo bzw. Kallikrein als Punktepaare eingetragen ($\cdot$ Placebo; $\times$ Kallikrein).

Dabei entspricht der Abstand sich entsprechender Punktepaare dem Effekt von Kallikrein.

Vigilanz %:

Placebo	-49,46	+20,43	+15,05	-49,46	-16,13
Kallikrein	-90,91	-57,27	-26,36	-57,27	-58,18
Δ %	41,45	77,7	41,41	7,81	42,5

Herzfrequenz %:

Placebo	-0,14	-1,08	-1,58	-0,67	-0,87
Kallikrein	+0,9	-0,47	-1,69	-2,18	-0,85
Δ %	1,04	0,61	0,11	1,51	/

Atemfrequenz %:

Placebo	-3,98	-7,58	-10,55	-9,48	-7,9
Kallikrein	-2,58	-5,78	- 8,23	-8,8	-6,35
Δ %	1,4	1,8	2,32	0,68	1,55

RAB %:

Placebo	+54,6	-1,7	-6,8	+37,5
Kallikrein	+117,4	+32,9	+13,0	+44,4
Δ %	62,8	44,6	19,8	6,9

LAB %:

Placebo	-27,6	+3,1	+3,1	-25,8
Kallikrein	-68,9	-17,7	-5,4	-35,3
Δ %	41,3	20,8	8,5	9,5

Tabelle 11 : Abweichung in % vom Ausgangswert der Vigilanz, Herzfrequenz, Atemfrequenz, RAB und LAB.
(Neg. Vorzeichen: Abnahme der Schlaf tiefe, Herz- u. Atemfrequenz, RAB und LAB unter Ausgangswert vor Injektion).

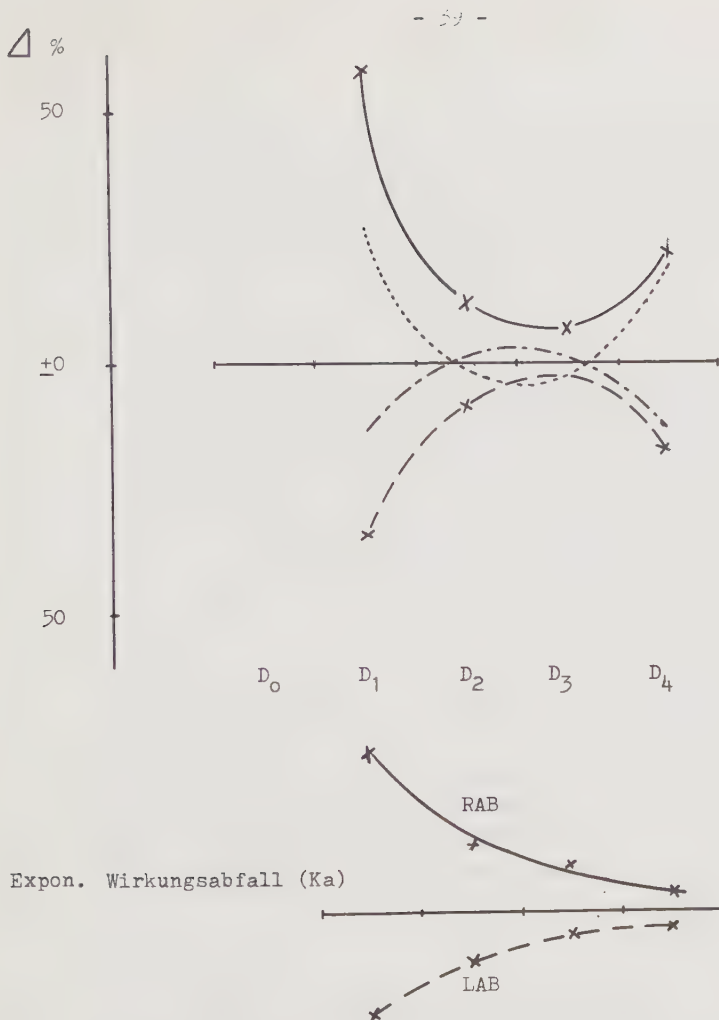


Abb. 19 : Abweichung der RAB und LAB in % vom Ausgangswert und Wirkkurve v. Kallikrein.

Analog den Abbildungen oben wurden der besseren Übersicht wegen nur die Punktepaare (im halben Maßstab) eingezeichnet.

RAB:	Placebo		Kallikrein	———
LAB:	"	-----	"	-----

Vigilanz:

Nach Kallikreininjektion setzen die Vigilanzschwankungen durchschnittlich um 2 Minuten später ein als bei Placebo und nehmen einen nahezu linearen Zuwachs bis ~ zur 30. Minute. Die Punktevertlg. der Einzelwerte zeigt eine vergleichsweise geringe Streuung. Das Wirkungsmaximum scheint erst in der 2. Dekade nach Injektion einzutreten. Vermutlich wird jedoch das tatsächliche Maximum durch eine Vigilanzzunahme nach Applikation von Placebo (Erwartungsanspannung, Injektion) verdeckt; der Grad der Wachheit (A_0 -Phase) ist nicht genauer differenzierbar. In D_4 liegt das Punktepaar in unmittelbarer Nachbarschaft, d.h. die Wirkung von Kallikrein ist nahezu erloschen.

RAB und LAB:

Die Augenbewegungen korrelieren in etwa mit den Vigilanzschwankungen. Hier zeigt sich der tatsächliche exp. Wirkungsabfall (Differenzierung des Wachheitsgrades A_0 durch Zuordnung verschiedener Indizes) mit dem Maximum in der 1. Dekade und nahezu völligem Wirkverlust in der 4. Dekade. Die raschen Augenbewegungen sind in D_1, D_2, D_3 , signifikant häufiger, die LAB geringer als bei Placebo. (s. Abb. 19)

Herzfrequenz:

Nach Inj. v. Kallikrein kommt es zunächst zu einer Frequenzsteigerung und Ausbildung eines Plateaus in der 2. Hälfte von D_1 (siehe differenzierte Verlaufsdarstellung in Abb. 14). Das Wirkungsmaximum liegt also in D_1 . Eine Korrelation zum nahezu linearen Abfall der Vigilanz besteht schließlich bis Ende von D_3 . Ab hier verringert

sich zwar die Steilheit der Kurve (die Vigilanzschwankungen nehmen bereits ab), die Frequenzzunahme jedoch tritt zeitverschoben (später) ein. Die Normalkurve bei Placebo korreliert während der gesamten Ableitzeit näherungsweise mit der Vigilanz.

Atemfrequenz:

Bis etwa der Mitte von D_1 kommt es zu einer geringfügigen Frequenzsteigerung, der Kurvenverlauf fällt sodann parallel zu den Vigilanzschwankungen nahezu linear bis Ende D_3 ab. In D_4 kommt es ähnlich der Herzfrequenz zu einer Abflachung der Kurve. Die Frequenzzunahme tritt zeitverschoben zur Vigilanz später ein. Die Normalkurve bei Placebo hingegen korreliert während der gesamten Ableitzeit analog der Normalkurve der Pulsfrequenz mit der Vigilanz.

Insgesamt ist aus Abb. 18 nach Inj. von Kallikrein eine geringere Abnahme der Atemfrequenz zu ersehen.

Blutdruck:

Die Messung des Blutdruckes nach Riva-Rocci ergab für alle Versuchspersonen vor und nach der Ableitung in etwa gleiche Werte. Auf laufende Kontrollen wurde in Hinblick auf das Untersuchungsziel (-der Einfluß von Störreizen auf die Vigilanz sollte möglichst gering sein-) verzichtet.

Neurolog. Elementarbefunde und subj. Befinden:

Die Befragung der Versuchspersonen nach Versuchsablauf ergab keine verlässlichen Hinweise für eine Änderung (Besserung) des subj. Befindens nach Inj. von Kallikrein bzw. Placebo. Ebenso ließen die neurologischen Elementarbefunde keine verwertbaren Unterschiede nach Kallikrein- bzw. Placeboinjektion erkennen.

a)	b)	c)	d)	e)	f)	g)	h)	i)
0	0	0	0	+	0	0	0	0 $\frac{v}{n} K$
0	0	0	0	+	0	0	0	0 $\frac{n}{v} P$ Vp 1
0	0	0	0	0	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$
0	0	0	0	0	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
0	0	+	++	+++	0	0	0	0 $\frac{n}{v} P$ Vp 2
0	0	+	++	+++	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$
0	0	+	++	++	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
+	0	0	+	++	0	0	0	0 $\frac{n}{v} P$ Vp 3
+	0	0	+	++	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$
+	0	+	++	++	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
+	0	+	++	++	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$ Vp 4
+	0	0	0	++	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
+	0	0	0	+	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$
+	0	0	+	++	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
+	0	+	0	+	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$ Vp 5
+	0	+	0	+	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
+	0	0	+	+	0	+	+	0 $\frac{v}{n} P$
+	0	0	+	+	0	+	0	0 $\frac{n}{v} K$
0	0	+	+	++	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$ Vp 6
0	0	+	+	++	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
0	0	0	+	++	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$
0	0	+	+	+	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
0	0	+	+	+	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$ Vp 7
0	0	+	+	+	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
0	0	0	0	0	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$ Vp 8
+	0	0	0	0	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
+	0	+	0	0	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$
+	+	+	+	+	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
+	+	+	+	+	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$ Vp 9
+	+	+	+	++	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
++	0	0	0	++	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$
++	0	0	0	++	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$
+	0	0	+	++	0	0	0	0 $\frac{v}{n} P$ Vp 10
+	0	0	+	++	0	0	0	0 $\frac{n}{v} K$

Tab. (12) : Neurologische Elementarbefunde. (a) = FfN, (b) = FNV, (c) = Romberg, (d) = Blindgang, (e) = Seiltänzerblindgang, (f) = Dermograph., (g) = Schweiß, (h) = Tremor feinschlägig, (i) = Tremor grobschl., v = vor EEG-Ableitung, n = nach EEG-Ableitung, K = Kalikr., P = Placebo.

V. Diskussion

Möglichkeit der Zusammenhänge:

a) Vigilanzerhöhung

1. Direkter Einfluß des Kallikrein auf den Stoffwechsel der Ganglienzellen und dadurch ausgelöste Steigerung des cortikalen Tonus. Dies würde für das hochmolekulare Protein eine Überwindung der Blut-Hirnschranke voraussetzen.

Ad 1) Nach Chapman und Mitarb. enthält der menschliche Liquor kein Kininogen; jedoch soll im pathologischen Liquor nicht nur ein kininfreisetzendes Prinzip enthalten sein, sondern auch aktives Kinin. Sicuteri hingegen findet in normalem Liquor Spuren an freiem Kinin und Kininogen.

2. Nach Capek und Mitarb. werden auch zentralnervöse Kininwirkungen über eine Katecholaminfreisetzung im Gehirn vermittelt.

Ad 2) Im Tierversuch kommt es zu einem Excitationsstadium und schließlich signifikantem Abfall des Noradrenalingehaltes des Diencephalon und des Hirnstammes.

3. Indirekter Einfluß des Kallikrein auf dem Wege über Veränderungen der zerebralen Vasomotorik und indirekter Beeinflussung der Stoffwechsellage.

aa) Bei einem Abfall des mittleren arteriellen Druckes nach Injektion von Kallikrein kommt es zur reaktiven Vasodilatation der Gehirngefäße (Bayliss-Effekt).

bb) Nach Gottstein reagieren Gehirngefäße qualitativ gleich wie periphere Gefäße, sofern nur die erforderliche Schwellendosis erreicht wird.

- Ad 3) Nach Injektion von Kallikrein wurde beim Menschen ein Anstieg des Liquordruckes beobachtet (Reeke und Werle). Dies deutet auf eine Erweiterung intracranialer Gefäße hin. Hollwich und Wethmar beobachteten bei Verwendung des Lobeckschen Meßokulars an 80 Versuchspersonen nach i.m. Injektion von 20 - 40 KE eine Vergrößerung des Durchmessers der Netzhautarterien.
4. Die nachgewiesene Permeabilitätssteigerung (Rocha und Silva; Schachter und Mitarb.) der Kapillaren führt über einen vermehrten Stoffaustausch zu einer Stoffwechselsteigerung und dadurch bedingter Veränderungen
 5. Die Senkung des Blutdruckes führt zu einer Aktivitätsminderung der Pressoreceptoren im Carotis-Sinus und Aortenbogen. Die Reduktion hemmender Afferenzen auf das Wachzentrum bewirkt eine Steigerung der cortikalen Aktivität.
 6. Die bronchokonstriktorische Wirkung nach Appl. v. Kallikrein könnte zu einer vermehrten CO_2 -Spannung im Blut führen. Seitens der Chemorezeptoren im Globus caroticus besteht ein aktivierender Einfluß auf den Cortex.
 7. Die Abnahme des mittleren arteriellen Druckes und des peripheren Widerstandes bewirkt reflektorisch eine sympathische Gegenregulation (Nakano).
 8. Indirekter Einfluß des Kallikrein über die bekannten hämodynamischen Änderungen der Herzleistung(Anstieg der Herzfrequenz, des Schlag- u. Minutenvolumens; Coronardilatation) und nachfolgender Verschiebungen im intrazerebralen Kreislauf.

9. Bei allgemeiner Stoffwechselsteigerung (z.B. in der Muskulatur) nehmen die Afferenzen aus der Peripherie zu und steigern die Aktivität des Wachzentrums.
10. Schmerzreiz (nicht bei unterschwelligen Dosen) durch Sensibilisierung der Nocirezeptoren bei Änderung der Mikrozirkulation.

b) Herzfrequenzsteigerung

1. Direkte positive inotrope Wirkung von Kallikrein am Myokard (Bishop, Harris und Segel).
2. Erhöhung des venösen Rückflusses.
3. Sympathische Gegenregulation
4. Zentrale Steuerung

Eine direkte Wirkung des Kallikrein auf die Reizbildungszentren des Herzens ist auszuschließen, da Kallikrein am Herz-Lungen-Präparat keine Frequenzsteigerung verursacht (Kraye und Ruhl).

c) Atemfrequenzsteigerung

1. Indirekte Auslösung durch Blutdrucksenkung (Habermann)
2. Zentrale Steuerung
3. Erregung des Atemzentrums durch Dehnungsrezeptoren in der Lunge über afferente, vagale Nervenfasern.

Ad 3) Bilaterale Vagotomie verhindert die atemstimulierende Wirkung (Gjuris u. Mitarb. ; Marquardt).

Im Gegensatz dazu berichten Roche und Silva über eine atemstimulierende Wirkung nach Vagotomie und Denervation des Carotissinus im Tierversuch bei intraarterieller Inj. von Kallikrein in den Carotis-Sinus-Bereich.

Die Vielfalt der diskutierten Möglichkeiten soll die Problematik der Interpretation physiologischer Vorgänge nach Applikation von Kallikrein aufzeigen.

Der Einfluß von Kallikrein nach intraglutäaler Injektion auf Vigilanz, RAB, LAB, Herzfrequenz und Atemfrequenz konnte objektiviert werden:

Die raschen und langsamen Augenbewegungen korrelieren eng mit der Vigilanz, die Atem- und Herzfrequenz zeitlich verzögert.

Ein direkter Einfluß des Kallikrein auf die zerebrale Funktion muß weiterhin erwogen werden.

VI. Zusammenfassung

Zehn Versuchspersonen im vorgerückten Lebensalter mit Zeichen beginnender zerebrovaskulärer Insuffizienz wurden 40 biologische Einheiten Kallikrein intraglutäal injiziert. Einige Wochen später wurde bei den gleichen Personen eine weitere Untersuchung mit 1,5 ml physiologischer Kochsalzlösung als Placebo durchgeführt. Das Ausgangs-EEG wurde 10 Minuten registriert; nach Injektion von Kallikrein bzw. Placebo erfolgte die Ableitung über einen Zeitraum von 40 Minuten.

1. Durch visuelle Bestimmung der Vigilanzstadien des EEG konnte gezeigt werden, daß Kallikrein bei 7 von den 10 Personen einer spontanen Vigilanzminderung entgegenwirkt und sie verzögert eintreten läßt. (2 Versuchspersonen verhielten sich indifferent, 1 Person zeigte einen inversen Verlauf). Die Signifikanz des Unterschieds zum Ausgangsverhalten sowie zu den entsprechenden Werten bei Placebo konnte statistisch gesichert werden.

Nach Injektion von Kallikrein wurde beobachtet:

- a) Im Mittel waren die länger anhaltenden Wachstadien (A_0 -Stadien) unmittelbar nach Injektion um 37 % länger als nach Placebo.
- b) Bezogen auf die gesamte Ableitzeit war die Summe aller Wachstadien (A_0) als Ausdruck der Aufmerksamkeit größer als nach Placebo.
- c) Die Stadien der Schläfrigkeit ($B_{0/1/2}$ - Stadien) traten nicht nur später ein, sondern waren auch kürzer, weniger häufig sowie ihre mittlere Intensität geringer.

- d) Die maximal erreichten Schlafstiefen ein und derselben Versuchsperson lagen während der Wirkdauer von Kallikrein weit unter dem Wert nach Injektion von Placebo.
 - e) Die Anzahl der Vertex-Wellen erreichte bezogen auf die Prozentzeiten der B-Stadien nur den halben Erwartungswert. Eine Unterdrückung dieses typischen Elementes der Einschlafphase als spezifischer pharmakodynamischer Effekt ist zu erwägen.
2. Die raschen und langsamen Augenbewegungen korrelieren mit der Vigilanz. Die Untersuchung ihrer Häufigkeit nach Injektion von Kallikrein und Placebo zeigt einen exponentiellen Wirkungsabfall von Kallikrein.
 3. Herz- und Atemfrequenz nehmen nach Placebo parallel zur Zunahme von Schläfrigkeit und Schlaf ab. Nach Kallikrein erfolgt die Abnahme später. Die geringere Abnahme der Herzfrequenz nach Kallikreininjektion hält nur vorübergehend an, die der Atemfrequenz jedoch überdauert den Zeitraum der Registrierung.
 4. Die Wirkungsdauer von Kallikrein beträgt ~ 30 Minuten.
 5. Neurologische Elementarbefunde und subj. Befinden der untersuchten Personen ließen keine verwertbaren Unterschiede nach Injektion von Kallikrein bzw. Placebo erkennen.

VII. Literatur

- (1) BAUST, W., H. HEI- The role of the barorecep-
NEMANN : tors and of blood pressure
in the regulation of sleep
and wakefulness. Exp. Brain
Res. 3, 12 (1967)
- (2) BAUST, W. Ermüdung, Schlaf und Traum.
Fischer-Verlag, Stuttgart
(1971)
- (3) BISHOP, J.M., The circulatory effects of
F. HARRIS, N. SEGEL: Bradykinin in normal subjects
and patients with chronic
Bronchitis. Brit. J. Phar-
macol. Chemother. 25, 456,
1965
- (4) CAPEK, R. : Some effects of Bradykinin
on the central nervous sy-
stem. Biochem. Pharmacol. 8,
178, 1961
- (5) CHAPMAN, L.F., H. Augmentation of the inflam-
GOODELL, H.G. WOLFF matory reaction by activity
of the central nervous syst.
Arch. Neurol. 1, 557 (1959)
- (6) CHAPMAN, L.F., Property of cerebrospinal
H.G. WOLFF : fluid associated with dis-
turbed metabolism of central
nervous system. Science 128,
1208 (1958)

- (7) DIRSCHERL, T. Bestimmung des Wachheitsgrades nach Placebo. Inaugural-Diss. München (1971)
- (8) DOCUMENTA GEIGY Scientific tables. 6th Edition
Ed. by Diem, K. Publ. by J.R.
Geigy S.A., Basle (1962)
- (9) ERDÖS, ERVIN G. Bradykinin, Kallidin und Kallikrein. Springer-Verlag
Berlin, New York (1970)
- (10) FISCHGOLD, H. u.
C. DREYFUS-BRISAC Das Elektroencephalogramm
G. Thieme Verlag, Stuttgart
(1968)
- (11) FRANKE, H. Manuskript und Vortrag
G. Thieme Verl., Stuttgart
64 ff, (1969)
- (12) FREY, E.K., WERLE E.,
KRAUT H. Kallikrein (Pad.),
F. Enke Verl., Stuttg. (1950)
- (13) FREY E., WERLE E.,
KRAUT H. Das Kallikrein-Kinin-System
und seine Inhibitoren.
F. Enke Verl., Stuttg. (1968)
- (14) FUCHS, G. Mathematik für Mediziner und
Biologen. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg New York (1969)
- (15) SAAMELI, K., und
T. ESKES : Bradykinin and cardiovascular
system. Fed. Proc. 21, 400
(1962)
- (16) GIBBS, F.A. and
GIBBS, E.L. Atlas of Elektroencephalographie
Cambridge (1964)

- (17) GJURIS, V., B. HEI- Über die Stimulierung der
KE, E. WESTERMANN Atmung d. Bradykinin und
Kallidin. Arch. exper. Path.
Pharmakol. 247, 429 (1964)
- (18) V. GJURIS und E. Zur Frage der bronchokonstri-
WESTERMANN torischen Wirkg. des Bradyki-
nins, Kallidin u. Eledoisin.
Arch. exper. Path. Pharmacol.
246, 17 (1963)
- (19) GOTTSTEIN, U. Pharmacological studies of to-
tal cerebral blood flow in man
with comments on the possibility
of improving regional cerebral
blood flow by drugs. Acta neu-
rol. Scand. Suppl. 14, 136-141
(1965)
- (20) HABERMANN, E. Fortschritte auf dem Gebiet
der Plasmakinine. Arch. exper.
Path. Pharmacol. 245, 230
(1963)
- (21) HOLLWICH, F., Gefäßerweiternder Einfluß kör-
A. WETHMAR : pereigener und körperfremder
Stoffe auf die Art. d. Netzhaut.
In : Leistungen und Ergebnisse
d. neuzeitl. Chirurgie. G. Thie-
me-Verlag, Stuttg., S 68, (1958)
- (22) HUGELIN, A., M.P. Activation reticulaire et cor-
BONVALLET, P. DELL: ticale d'origine chemoceptive
au cours de l'Hypoxie.
Elektroenceph. clin. Neurophy-
siol. 11, 325 (1959)

- (23) JOVANCVIC, U.J. Der Schlaf.
Neurophysiologische Aspekte
Verlag J. Ambrosius Barth
München (1969)
- (24) KLEITMANN, N. Sleeping and wakefulness.
The University of Chicago
Press, Chicago and London
(1963)
- (25) KRAYER, O., und
A. RUHL Über die Wirkung einer rei-
nen Gefäßerweiterung auf den
Gesamtkreislauf. Arch. exper.
Path. Pharmacol. 162, 70, (1931)
- (26) KRONEBERG, G.,
K. STÖPEL : Vergleichende Untersuchungen
über die Kreislaufwirkung von
Kallikrein, Kallidin und Bra-
dykinin. Naunyn-Schmiedeberg's
Arch. exper. Path. Pharmacol.
245, 284, (1963)
- (27) HABERLAND, G.L.,
J.W. ROHEN Kininogenases, Kallikrein
F.K. Schattauer Verl., Stutt-
gart (1972)
- (28) KUHLO, W. Das Einschlafen und seine neu-
rophysiolog. Korrelate. Arch.
f. Psych. u. Zeitschrift f. d.
gesamte Neurologie. (1964)
- (29) KUGLER, J. Elektroencephalographie in
Klinik und Praxis. Eine Ein-
führung. G. Thieme-Verlag
Stuttgart, (1966)

- (30) KUGLER, J. Probleme der elektroencephalographischen Schlafdescription. In : Der Schlaf. Neurophysiolog. Aspekte . Ambrosius Barth-Verlag, München, S. 31-39, (1969)
- (31) KUGLER, J. Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG - Ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen. Med. Monatsspiegel Merck 6 (1973), 141 - 145
- (32) KUGLER, J. Schlaf und Schlafstörungen. In : 20. Ausseer Symposion. Kongressband. Hrsg. v. d. Wissenschaftl. Gesellschaft d. Ärzte in d. Steiermark, Graz (1974), 167 - 182.
- (33) KUGLER, J. Gedächtnisstörungen bei zerebrovaskulärer Insuffizienz. Ärztl. Praxis, 26/44 , (1974), 2193-2199.
- (34) KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, G. Thieme-Verl., Stuttg., (1970)
- (35) LANDOIS' ROSEMANN Lehrbuch d. Physiologie des Menschen. Urban u. Schwarzenberg, München - Berlin (1962)
- (36) LOCHNER, W., und J.R. PARRET A comparison of the effects of locally and systemically administered kinins on coronary blood flow and myocardial metabolism. Brit. J. Pharmacol. 26, 17, (1966)

- (37) LOOMIS, A.L. Cerebral states during sleep
HARVEY, E.N. and as studied by human brain po-
HOEART, G.A. tentials. J. exper. Psychol.
21, (1937)
- (38) MARQUARDT, H. Untersuchungen zur indirekten
Natur der reflektor. Bradyki-
nin-Tachypnoe. Arch. exper. Path.
Pharmacol. 251, 185 (1965)
- (39) MARQUARDT, H. Zur Frage der Entstehung der
vagal-reflektor. Bradykinin-Ta-
chypnoe. Arch. exper. Path. Phar-
macol. 253, 207 (1966).
- (40) NAKANO, J. Effects of synthetic Bradykinin
on the cardiovascular system.
Arch. Int. Pharmacodyn. 157, 1,
(1965)
- (41) OSWALD, J. Sleeping and waking, Physiolo-
gie and Psychologie, Amsterdam,
New York Elsevier (1962)
- (42) RECHTSCHAFFEN A. A Manual of Standardized Termi-
and KALES A. (Eds.) nology, Techniques and Scoring
System for Sleep Stages of Human
Subjects. Bethesda, Maryland
Neurological Information Network
(1968).
- (43) REEKE, T., und Die Wirkung intravenöser Kalli-
E. WERLE kreingaben auf den Liquordruck.
Z. ges. exper. Med.
96, 398 (1935)

- (44) ROCHA e SILVA, M. Kallikrein and Histamine
Nature 145, 591 (1940)
- (45) ROCHA e SILVA, M., Potentiation of Duration of
A.P. CORRADO und the vasodilator effect of Bra-
A.O. RAMOS dykinin by sympatholytic drugs
and by Reserpine.
J. Pharmacol. exper. Ther.
128, 217 (1960)
- (46) SCHMIDTKE, H. Die Ermüdung. Symptome, Theorien,
Meßversuche. Hans Huber, Bern,
Stuttgart, (1965)
- (47) SNYDER, F., Changes in respiration, heart
HOBSEN, J.A., rate, and systolic blood pres-
MORRISON, D.R., sure in human sleep.
GOLDFRANK, F. J. appl. Physiol. 19, (1964)
- (48) WERLE, E. Entwicklungslinien und Ergebnis-
se der Kallikrein- Kininforschung.
Münchn. Med. Wschr.
115 (1973) Nr. 7, 225 ff.

Herrn Professor Dr. J. Kugler gilt mein aufrichtiger Dank für die Überlassung des Themas und die Anregungen zu vorliegender Arbeit.

Herrn Professor Dr. P.C. Scriba danke ich für die Benutzung des Rechenautomaten zur statistischen Sicherung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt auch Fr . M. Laub, die hilfsbereit und freundlich organisatorische Probleme löste.

Herrn Dr. H. Fritz danke ich für seine wertvollen, kritischen Hinweise.

Der Firma Bayer AG bin ich für die großzügige Kostenübernahme der Drucklegung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 6. Februar 1942 wurde ich in Regensburg geboren als viertes Kind des Obersteuerinspektors Maximilian Schichtl und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Meindl.

Nach dem frühen Tode meines Vaters war somit das angestrebte Ausbildungsziel die Mittlere Reife. Im Juni/Juli 1964 jedoch unterzog ich mich nach dem Lehrplan des humanistischen Gymnasiums der Reifeprüfung.

Es folgte ein 3-jähriges studium generale an der Technischen Hochschule München.

Das Studium der Humanmedizin schloß ich nach insgesamt 10 Semestern mit dem Staatsexamen an der Universität München ab (Herbst 1972).

Seither arbeitete ich als Medizinalassistent bei Herrn Prof. Dr. Hellmut Mehnert am KH München-Schwabing, Herrn Prof. Dr. G. Heberer an der Chirurgischen Universitätsklinik München und Herrn Prof. Dr. Otto Braun-Falco an der Dermatologischen Universitätsklinik München.

Seit 1.10.74 arbeite ich als Vollassistent für Innere Medizin (Fachbereich Nuklearmedizin) bei Herrn Prof. Dr. Paul Döring am KH Regensburg.

